FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 496

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jack TONSO

Né le 12 Octobre 1931, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

QUELQUES ESSAIS CLINIQUES AVEC UN NOUVEAU PRODUIT ANTALGIQUE LE R 1376 OU 4 (O-CARBOMETHOXY-AMINOPHENYL) 7-CHLOROQUINOLEINE PRÉSENTATION DE 64 CAS

Président : Monsieur BARIETY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jack T O N S O

Né le 12 Octobre 1931 à PARIS

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

QUELQUES ESSAIS CLINIQUES AVEC UN NOUVEAU PRODUIT ANTALGIQUE LE R I376 OU 4 (O-CARBOMETHOXY-AMINOPHENYL) 7-CHLOROQUINOLEINE PRESENTATION DE 64 CAS

-:-:-

Président : Monsieur BARIETY (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
I962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et therapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstetricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SEZE (S.de)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch.
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINE
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exctique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

Dont l'abnégation, l'affection, le courage et la persévérance m'ont permis d'arriver à ce résultat.

Qu'elle trouve ici la faible récompense que mon affection lui doit.

A Georges et Edith SEREI,

Qui, dès les premiers jours m'ont fait confiance et ont su contribuer à ce résultat en prouvant que la solidarité affectueuse n'était pas un vain mot.

A ma Grand-Mère Maternelle,

Qui, j'en suis certain, trouvera ici joie et fierté en plus du témoignage de mon affection.

A mon Oncle, ma Tante, ma Cousine,

A ma Famille,

Qu'ils trouvent ic l'expression
de toute mon affection.

A la mémoire de Madame Louise Marcel SAMUEL-ROUSSEAU,

Professeur Honoraire du Conservatoire National Supérieur de Musique de Paris,

Sa dignité, sa grandeur et son extraordinaire force de volonté m'ont été un exemple.

Son souvenir me donnera toujours la force de faire face.

A Marianne RAISS et à Henri BEAUGRAND,

En souvenir des années de travail en commun.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur BARIETY,

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-Chef du Centre de Phtysiologie
de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de cet-
te thèse.

En hommage respectueux.

Au Docteur Jean MILLOT,

Médecin-Chef de l'Hôpital Notre Dame du Perpétuel-Secours - Service Médecine Hommes,
Spécialiste en Cardiologie et en Hématologie,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements respectueux pour les conseils qu'il nous a donnés et la grande bienveillance qu'il nous à toujours témoignée.

Au Docteur RODIER,

Chirurgien-Chef de l'Hôpital Notre Dame du Perpétuel Secours,

Et

Au Docteur STAUB,

Chirurgien-Adjoint du Service de Chirurgie de l'Hôpital Notre Dame du Perpétuel Secours,

Qui nous ont aidé à élaborer ce travail.

Avec l'expression de nos sentiments reconnaissants.

Au Docteur LEBOUC,

Gastro-entérologue,
Assistant du Service Médecine Hommes de
l'Hôpital Notre Dame du Perpétuel Secours,

Et

Au Docteur MIROUX,

Consultant Spécialiste de Pathologie digestive,
Attaché au Service Médecine Hommes de
l'Hôpital Notre Dame du Perpétuel
Secours.

Au Docteur GLUCK,

Responsable du choix de
cette carrière,

En témoignage de ma re-
connaissance.

QUELQUES ESSAIS CLINIQUES
AVEC UN NOUVEAU PRODUIT ANTALGIQUE
LE R I376
OU 4 (O-CARBOMETHOXY-AMINOPHENYL) 7-CHLOROQUINOLEINE

PRESENTATION DE 64 CAS

-:-:-

AVANT-PROPOS

-:-

Nous n'avons pas eu la prétention dans cette étude de vouloir révéler une thérapeutique nouvelle dont les résultats seraient miraculeux.

D'autre part, limitant notre sujet à l'action antalgique pure, nous sommes conscient des difficultés d'appréciation dans les résultats étant donné la participation subjective existant dans tous phénomènes douloureux.

Cependant les études en laboratoire ayant montré une action incontestable du R 1376 nous avons pensé qu'il pouvait être interessant d'expérimenter ce produit sur l'homme.

Puisse notre faible apport servir un jour à l'amélioration du traitement de la douleur.

-:-

ETUDE PRELIMINAIRE, AU LABORATOIRE,
DU CORPS R 1376
4 (O-carbomethoxy-aminophenyl)7-chloroquinoléine

-:-

Différents travaux cliniques ont montré l'intérêt en rhumatologie, des antipaludéens de synthèse et, entre autres, de l'amodiaquine (Flavoquine).

Partant de ces données, mais élargissant le cadre de cette étude, le Professeur VELLUZ et ses collaborateurs (1) ont cherché à obtenir un corps qui jouisse de propriétes analgésiques générales.

Ces recherches leur ont permis de distinguer, parmi les corps expérimentés, le R 1376 qui n'a de commun avec l'amodiaquine que la copule 7-chloroquinoléine.

I - Etude de l'effet analgésique

1 - Test des étirements provoqués par l'acide acétique

Ce test est basé sur le fait, signalé par KOSTER et coll. (Fed. Proc. 1959, 18, 412) que l'injection intra-péritoneale d'acide acétique provoque, chez la Souris, des mouvements répétes caracteristiques d'étirement et de torsion ("STRETCHINGS") pouvant persister plus de 6 heures.

---

(1) Communication personnelle non publiée.

Les analgésiques préviennent en supprimant ce syndrome qui, de ce fait peut être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

JEQUIER et ses collaborateurs (1) ont utilisé une solution d'acide acétique à 6°/°° dans l'eau additionnée de 10 p.cent de gomme arabique. La dose déclenchant le syndrome a été fixée à 0,01 ml/g de Souris, soit 60 mg/kg d'acide acétique.

Les corps à étudier sont administrés par voie buccale une demi-heure avant l'injection d'acide acétique.

On opère sur des groupes de 5 animaux. Dans chaque experience, on opère par comparaison, avec au moins, un groupe temoin.

Les étirements sont comptés, pour chaque Souris, puis additionnés par groupe de 5, pendant 2 périodes d'observation de 5 minutes à 15 minutes d'intervalle.

Les essais sur le corps R 1376 ont été effectués comparativement à l'aspirine.

Les deux corps ont été administrés en suspension aqueuse additionnée de polysorbate 80.

Les résultats montrent que l'administration préalable des deux corps a diminué le nombre des étirements et que cette diminution est sensiblement proportionnelle aux doses.

La représentation graphique de ces résultats permet de constater que les lignes de régression exprimant la relation dose-activité sont à peu près parallèles pour les deux produits : elle permet aussi de fixer la DE_{50} (Dose efficace 50 p.cent = dose nécessaire et suffisante pour

---

(1) Communication personnelle non publiée.

réduire le nombre des étirements à 50 p.cent de celui des témoins) à :

Aspirine : DE_{50} = 165 mg/kg

R 1376 : DE_{50} = 70 mg/kg

En résumé, sur ce test, sur lequel la butazolidine est inactive, le corps R 1376 est plus de 2 fois plus actif que l'aspirine.

2 - Test de l'activite analgésique sur tissus enflammés

La méthode utilisée est celle de RANDALL et SELITTO (Arch. int. pharmacodyn. 1957, 111, 409) légèrement modifiée.

Dans ce test on provoque une inflammation locale par injection de 0,1 cm^3 d'une suspension de levure de bière à 20 p.cent, sous l'aponévrose plantaire d'une des pattes postérieures d'un Rat.

La douleur est provoquée par pression mécanique graduellement croissante appliquée sur la surface plantaire de la patte enflammée. Le seuil de la douleur est mesuré en terme de mm de Hg de pression nécessaire et suffisante pour déclencher une réaction de retrait caractéristique.

La comparaison avec l'autre patte permet de préciser le mode d'action du corps étudié : un effet sur les deux pattes indiquerait une action analgésique centrale, type morphine ; un effet sur la seule patte enflammée indique une action analgésique périphérique.

Les corps étudiés ont été administrés "per os" 4 heures après l'injection de levure de bière et les mesures effectuées immédiatement avant puis ½ heure, 1 heure, 2 heures et, dans

quelques experiences, 4 heures apres l'administration buccale du produit.

Les essais ont été réalisés par comparaison avec l'aspirine et en utilisant 5 Rats par dose des corps étudiés.

La différence de pression nécessaire pour atteindre le seuil de la douleur sur la patte enflammée avant et après administration du R 1376 et de l'aspirine permet la mesure de leur effet.

Les résultats obtenus permettent de conclure que le corps R 1376 est, sur ce test, 5 à 10 fois plus actif que l'aspirine, et que son action apparaît rapidement et se montre durable, déjà à la dose de 10 mg/kg.

II - Etude de la toxicité

1 - Toxicité aiguë

Elle a été étudiée sur la Souris, par voie buccale.

Les animaux, mis à jeûn la veille, ont reçu le produit par sonde gastrique sous forme de suspension aqueuse additionnée de polysorbate 80.

Des groupes de 5 Souris ont reçu respectivement 1, 2, 3, 4 et 5 g/kg de produit. Aucun symptôme toxique ni aucune mortalité n'ont été constatés, même avec la plus forte dose de 5 g/kg.

Rappelons que la DL_{50} de l'aspirine, dans les mêmes conditions est d'environ 1,5 g/kg et que les fortes doses provoquent des convulsions.

2 - Toxicité semi-chronique

Un essai semi-chronique a été effectué aux doses quotidiennes de 100 et 200 mg/kg "per os"

chez le Rat, sur des groupes de 10, pendant 2 semaines, du lundi au vendredi inclus la 1ère semaine et du lundi au jeudi inclus, la 2e semaine, les animaux étant sacrifiés le vendredi de cette 2e semaine.

Les Rats ont donc reçu au total 9 fois les doses indiquées ci-dessus.

L'autopsie a comporté l'examen macroscopique des organes et l'examen anatomo-pathologique du foie et des reins.

Les résultats de ces essais sont les suivants :

- Pas de mortalité aux 2 doses essayées, ni de différence pondérale avec les témoins.
- Du point de vue anatomo-pathologique, on n'a constaté aucune lésion hépatique ni rénale, à l'exception des reins d'un des animaux traités à la dose de 200 mg/kg, reins qui présentaient une dilatation assez marquée des tubes au niveau de la médullaire, avec différenciation de l'épithélium, ces lésions ne pouvant cependant être attribuées avec certitude au traitement.

En résumé les différents tests d'activité analgésique qui ont été effectues sur le corps R 1376 ont permis de constater que :

1°- ce corps exerçait un effet analgésique marqué, de 2 à 10 fois environ supérieur, suivant le test utilisé, à celui de l'aspirine prise comme référence.

2°- Les premiers essais semi-chroniques ont montré une bonne tolérance même à la dose de 200 mg/kg.

En conséquence il a semblé intéressant d'utiliser ce corps pour faire des essais cliniques

comme analgésique.

Nous avons pris comme forme d'administration des comprimés de 100 mg sécables en 2 parties.

-:-

OBSERVATION n°1 - Monsieur B...

- Monsieur B... âgé de 49 ans entre dans le service de chirurgie le 18 octobre 1961 à la suite d'un accident : chute d'une plateforme de camion.

Le blessé est tombé sur les 2 pieds.

- immédiatement : douleur vive
  impotence fonctionnelle totale
  oedème important des 2 chevilles

- à gauche : douleur vive au niveau de la tibio-tarsienne et à la pression bimalléolaire
  impotence totale de la tibio-tarsienne.

- à droite : signes de fracture du calcaneum avec douleur à la pression axiale du calcaneum
  oedème important.

- Radiologiquement :

  - à gauche : fracture oblique en haut et en dedans du tibia ; avec ébauche d'un troisième fragment
    - sans déplacement
    - trait de refent longitudinal médian du tibia, non articulaire
    - intégrité du péroné

  - à droite : fracture transversale du calcaneum avec enfoncement thalamique

- On décide de mettre le blessé dans deux gouttières.

- Traitement : infiltration tous les 2 jours de Soludécadron.
- Comme antalgique on utilise seulement le R 1376 - devant l'échec du Dolosal et du Pantopon.

- Dès la première prise d'une dose unitaire de 100 milligrammes à 12 h 30 on constate après un temps de latence de 30 minutes une disparition presque totale de la douleur, au bout d'une heure après l'absorption le blessé ne souffre plus du tout et ce, pendant 6 heures.

- A 18 h 30 nouvelle prise de 100 milligrammes, même action avec même temps de latence d'une heure et durée de 5 heures.

- A 23 h 30 100 mg, même effet jusqu'à 3 h 30 du matin, soit pendant 5 heures.

- Le matin du 20-10-61 les manipulations nécessitées par la radio réveillent les douleurs.

- L'expérience est reprise à partir de 13 h 30 et est poursuivie pendant 48 heures.

- On constate : l'action est toujours aussi complète mais

I°- le temps de latence diminue passant de 1 heure à 15 minutes au bout de 24 heures d'experience

2°- le temps d'action au bout de 36 heures augmente passant de 5 à 6 heures au debut jusqu'à 7 h, 9 h, et 11 heures d'action pour la dose de 100 milligrammes.

Au total :

I°- Comparativement aux autres calmants : Salgydal, Dolosal, Pantopon, seul le R 1376 a

eu un effet calmant.

2°- Le temps de latence moyen est de 45 minutes.

3°- L'action moyenne de 6 heures

4°- La dose utile de 100 mg.

°°°

OBSERVATION n°2 - Monsieur l'Abbé M...

Monsieur l'Abbé M..., âgé de 54 ans entre dans le service le 14 septembre 1961 pour

- asthénie très importante
- amaigrissement
- état général très déficient

- Ce malade est porteur d'une insuffisance aortique et d'une insuffisance mitrale avec arythmie complète depuis plusieurs années.

De plus depuis novembre 1960 (soit depuis un an) il présente une polyarthrite chronique évolutive qui lors de l'entrée dans le service se manifeste par un blocage presque complet de toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs s'accompagnant de douleurs très violentes interdisant le moindre mouvement au malade.

- Un traitement très important est institué dès l'arrivée avec Propiocine, Penicilline, Strepto, Deltacortisone.

- La tension très basse oblige à mettre ce malade régulièrement à la Néosynephrine et à l'Heptamyl.

- Divers calmants sont essayés tour à tour : Spasmalgine, Supposedol, Morphine, Palfium dont l'effet est très passager et ne se renouvel-

le pas.

- Après un mois d'hospitalisation l'état général est toujours mediocre et les douleurs articulaires ainsi que l'impotence fonctionnelle ne sont absolument pas modifiées en dépit des anti-inflammatoires.

- On décide le 20 octobre de tenter l'expérience avec le R 1376 après arrêt de tous les calmants.

- Etant donné l'état précaire du malade on donne une très faible dose: 50 mg.

  - Aucun résultat.
  - 6 heures après, nouvelle dose de 50 mg également sans résultat.

- On attend le lendemain pour recommencer l'expérience. Le matin dose de 100 mg : à 8 h 30

  - Après un temps de latence de 2 heures les douleurs se calment et le malade s'endort.
  - Durée d'action 5 heures.

- Nouvelle prise de 100 mg à 15 heures. Sédation de la douleur pendant seulement 3 heures.

- A 18 h 100 mg, sédation de la douleur en 20 minutes et le malade s'endort. L'action se prolonge jusqu'à 4 heures du matin soit pendant 10 heures, ensuite le malade est réveillé par la reprise de ses douleurs, mais constate que l'impotence fonctionnelle très importante qui existait dès son entrée dans le service et qui s'était aggravée depuis les 8 derniers jours conduisant à un blocage total de toutes les articulations régresse rapidement et qu'il peut remuer les doigts et les poignets.

- Le traitement est poursuivi encore 12 heures avec succès, et une durée d'action d'environ 7 heures pour une dose de 100 mg.

- On est obligé d'interrompre l'expérience le malade faisant brutalement un collapsus qui ne peut être imputé au R 1376, ce malade ayant plusieurs fois eu de ces accidents avant et après son traitement.

- Par la suite et de façon discontinue on a donné à ce malade de nouveau des comprimés de R 1376. Chaque fois l'action a été satisfaisante après un temps de latence d'environ une heure et pendant une durée d'environ 5 heures.

- Il faut noter dans cette observation un point particulier :

- à chaque prise de R 1376 le malade a été pris de somnolence et ce, même après les 3 jours d'expérience lorsqu'il a pris du R 1376 de façon discontinue.

Au total : succès du traitement.

1°- Comparativement aux autres calmants - action de plus longue durée : seul le Palfium a eu une action aussi importante.

2°- Le temps de latence est d'environ 30 à 45 minutes

3°- La durée d'action d'environ 6 heures

4°- La dose utile de 100 mg.

°°°

OBSERVATION n°3 - Monsieur D...

- Malade âgé de 56 ans hospitalisé pour infarctus du myocarde, le 25 septembre 1961.

Traité par les anti-coagulants et la pentanitrine.

- Antécédents : gastrectomie en 1942 pour ulcère du bulbe.

- On note une insuffisance hépatique importante vraisemblablement d'origine toxique.

- Après un mois d'hospitalisation, alors que le malade va bien et commence à se lever brusquement, apparition :

1°- d'une névralgie cervico -brachiale
2°- d'une nevralgie obturatrice

dont les origines ne peuvent être démontrées.

- Pendant 5 jours on donne Salgydal, Spasmalgine - aucun résultat - on tente alors l'expérience avec le R 1376 :

dose unitaire de 100 mg le matin.

- La névralgie cervicale est complètement calmée en deux heures, par contre aucune action sur la névralgie obturatrice.

- Le soir à 21 heures à nouveau 100 mg .
Pour la première fois depuis 5 jours le malade peut dormir.

- Le lendemain matin au réveil la névralgie cervicale n'a toujours pas réapparu et la névralgie obturatrice est également terminée.

- A noter pendant 3 à 4 heures une sensation d'engourdissement dans la jambe, mais aucun signe neurologique pouvant objectiver ce trouble.

- Depuis ce jour (20 octobre) et jusqu'à la sortie du malade du service le 17 novembre il n'a ressenti aucune douleur.

Au total : action spectaculaire

1°- Action supérieure aux autres calmants
2°- Temps de latence 2 heures
3°- Durée d'action : définitive
4°- Dose utile : 100 mg

° ° °

OBSERVATION n°4 - Monsieur A...

Malage âgé de 64 ans, hospitalisé pour artérite des membres inférieurs évoluant depuis plusieurs années, avec douleurs survenant tant à la marche qu'au repos.

Durant son hospitalisation a présenté une névralgie cervico-brachiale droite entraînant une légère impotence fonctionnelle.

On décide de tenter un traitement avec le R 1376 à la dose de 100 mg matin et soir.

Après 48 heures de traitement aucun résultat, le malade d'un caractère assez difficile refuse de poursuivre le traitement.

Au total : échec - Il ne semble pas qu'une prolongation du traitement ait pu apporter une amélioration étant donné qu'en général l'action est immédiate ou nulle.

°°°

OBSERVATION n°5 - Mademoiselle V...

Mademoiselle V... étudiante en Médecine 25 ans

- Fréquentes migraines matinales (plusieurs fois par mois), calmées généralement en une heure par deux comprimes d'aspirine et ce, pour une durée de 24 heures.

- Mademoiselle V... se soumet à l'expérimentation par le R.1376

100 mg le matin : sédation incomplète de la douleur en ½ heure mais action tres passagère d'environ ½ heure à une heure.

100 mg l'après-midi même action.

- Le lendemain nouvelle prise de 100 mg, sédation totale en 20 minutes et ce, pour toute la journée.

- Il faut noter lors du 2e jour d'expérimentation un changement de climat dans la journée ce que Mademoiselle V... nous indique influer ordinairement sur ses migraines.

Au total : échec partiel, cependant il faut noter ici un temps de latence de 20 minutes.

o°o

OBSERVATION n°6 - Madame K...

Madame K... 22 ans secrétaire, présente une céphalée soudaine sans raison apparente. Dose unique de 100 mg. - Sédation progressive de la céphalée en 30 minutes et duree d'action de 2 heures.

- Ne veut pas renouveler l'expérience.

Au total : bon résultat, mais action passagère.

1°- Temps de latence : 30 minutes
2°- Durée d'action : 2 heures

o°o

OBSERVATION n°7 - Madame H...

Madame H... 22 ans, vendeuse.

- Présente des céphalées fronto-occipitales tous les matins, sont calmées généralement par la prise de 2 cachets de kalmine.

- Lors de la première prise de R 1376 sédation progressive de la céphalée en 30 minutes pour

une dose de 100 mg. Disparition totale pendant 3 heures, ensuite les céphalées réapparaissent.

- Au bout de quelques jours l'expérience est renouvelée et cette fois succès complet après un temps de latence de une heure et pour toute la journée.

Au total : résultat moyen

1°- équivalence avec la kalmine
2°- temps de latence de 1 heure
3°- durée d'action : 24 heures

°°°

OBSERVATION n°8 - Monsieur K...

Monsieur K... 26 ans, étudiant en Médecine.

- Névralgie dentaire par carie s'accompagnant d'une violente céphalée.

- Prend une dose de 100 mg de R 1376 - en 30 minutes sédation totale de la douleur et ce, pendant 12 heures.

- Renouvelle la dose de 100 mg, exactement la même action.

- Une troisième dose de 100 mg donne le même résultat.

Au total : excellent résultat

1°- Latence 30 minutes
2°- Durée d'action 12 heures
3°- Renouvellement de l'effet calmant pour des doses identiques et avec la même durée d'action.

°°°

OBSERVATION n°9 - Madame L...

Madame L... 40 ans, infirmière.

- Présente des crises de sciatique à répétition avec douleurs pratiquement constantes dans la hanche gauche entraînant une impotence fonctionnelle assez importante et surtout des insomnies fréquentes.

- Décide de se soumettre au traitement par le R 1376 pendant une période très douloureuse ayant entraîné des insomnies depuis plusieurs nuits.

- Prend une dose de 100 mg le matin vers 9 h.
- Après une période de latence de 2 heures, disparition totale de la douleur permettant à la malade d'effectuer son service toute la journée. Le soir elle peut se coucher sur sa hanche gauche sans souffrir et dort toute la nuit.

- Le lendemain aucune douleur jusqu'à 12 heures.
- Donc action de 24 heures.
- Malheureusement l'expérience ne peut être renouvelée, Madame L... devant arrêter son travail en raison d'une bronchite.

Au total : excellent résultat.

I°- Temps de latence 2 heures
2°- Durée d'action 24 heures.

°°°

OBSERVATION n°10 - Monsieur J...

Monsieur J... 50 ans, entre dans le service dans la nuit du 19 au 20 octobre 1961 pour lombo-sciatique gauche entraînant une impotence fonctionnelle presque absolue.

- Dès son arrivée reçoit un suppositoire d'Isocurine.

- A l'examen :
  - douleur très vive à l'émergeance du nerf sciatique
  - Lasègue à 30 degrés.

- L'expérience avec le R 1376 commence dès le lendemain.

- Le malade reçoit une dose de 100 mg le 20-10-61 à 9 heures du matin.

En 30 minutes amélioration nette.

- Examiné à 12 h 30 soit 3 h après la première prise on constate que le Lasègue est alors à 50 degrés.

- Réapparition de la douleur vers 15 h 30 soit 6 heures après la prise de R 1376.

- Nouvelle dose de 100 mg, disparition de la douleur jusqu'à 3 h du matin mais a reçu vers 20 h un suppositoire d'Isocurine.

- Ensuite pendant 3 jours après suppression de l'Isocurine on traite uniquement par le R 1376, et on constate

Au total :

1°- que les douleurs cessent totalement après 30 minutes pour une dose de 100 mg

2°- que la durée d'action est de 5 à 6 heures

3°- qu'il n'y a pas d'effet de potentialisation.

°°°

OBSERVATION n°11 - Monsieur de J...

Malade âgé de 50 ans entré dans le service pour cholécystite chronique dont il souffre beaucoup et qui a presenté durant son hospitalisation une névralgie de l'épaule droite lors des mouvements et entraînant de l'insomnie.

- chez ce malade dont l'état est mauvais on décide de limiter l'expérimentation à 24 heures
- Le premier jour une dose de 100 mg le matin, aucune amélioration.
- Le soir nouvelle dose de 100 mg
- Le malade dort toute la nuit mais dit avoir souffert.

Au total : échec complet.

o°o

OBSERVATION n°12 - Monsieur B...

Malade âgé de 79 ans et suivi en consultation depuis 1956.

- En mai 1956 crises d'angor d'effort le matin au réveil.
- Coronarite confirmée par l'électrocardiogramme
- Traité par Pentanitrine et Sedocaréna
- A partir de mars 1958 les crises d'angor sont plus fréquentes et plus séveres; on ajoute natirose au traitement.

- Devant l'échec du traitement le malade est hospitalisé en septembre 1958 pour infiltration pré-aortique, il est très amélioré.
- En novembre 1958 nouvelle hospitalisation

pour crises subintrantes et infarctus; le malade est mis au traitement anti-coagulant; amélioration sensible, lors de sa sortie Monsieur B... ne présente plus qu'environ 3 crises par jour.

- En janvier 1960 le nombre de crises devient à nouveau plus important de 6 à 7 par jour.

- De janvier 60 à mai 61, alternance de périodes d'amélioration et d'aggravation nécessitant plusieurs fois l'hospitalisation.

- En mai 1961 8 à 10 crises par jour, on tente un traitement de 2 mois avec la Persentine dont l'effet est entièrement nul.

Le malade est revu en juillet, en septembre, puis en novembre où l'on constate une aggravation très importante.

- Crises d'angor sub-intrantes de 1 à 15 par jour même en decubitus. Seule la Trinitrine fait effet et seulement pendant environ $\frac{1}{2}$ heure.

- On décide de tenter un traitement par le R 1376

- Au début 1 comprimé par jour.
  Au bout de 48 heures nette amélioration
  Le nombre de crises tombe à 3 ou 4 par jour
  - 8 jours après, l'action se maintient toujours, environ 3 crises par jour
  - on augmente la dose en passant à un comprimé matin et soir
  - le nombre de crises diminue, de 1 à 3 crises par jour et même certains jours le malade n'a aucune crise.

- Après 10 jours de traitement l'état du malade est très satisfaisant.

- On décide d'arrêter les comprimés de R 1376.

- En 48 heures le nombre de crises augmente

pour redevenir en 8 jours à ce qu'il était auparavant de 10 à 15 par jour.

- On recommence le traitement avec 1 comprimé par jour et au bout de 48 heures le nombre de crises est à nouveau de 2 à 3 par jour.

- Durant cette seconde épreuve le malade attrape la grippe et reste couché pendant 2 jours, aucune douleur pendant ces 2 jours.

- Le traitement est poursuivi pendant 15 jours avec un égal succès.

- On décide alors de faire une épreuve au Placebo.

- Dans les 48 heures qui suivent le début de cette épreuve Placebo aucune modification mais dès le troisième jour le nombre de crises augmente et en 6 jours redevient ce qu'il était auparavant 10 à 15 par jour.

- On reprend alors le traitement par le R 1376 et au bout de 3 jours le nombre de crises est redescendu à 2 à 3 par jour.

- Au bout d'environ 8 jours une crise très violente un matin au réveil n'est pas calmée ni par le R 1376 ni par la Trinitrine.

Cette crise dure 4 heures, le malade est hospitalisé d'urgence.

- Pas de modification notable de l'électrocardiogramme qui est nettement pathologique mais depuis plusieurs années.

- Le traitement par le R 1376 est continué en milieu hospitalier et depuis maintenant 8 jours le malade ne présente plus aucune crise et peut même faire sa toilette seul et circuler dans le service.

Au total : sur ce malade traité depuis 3 mois et chez qui l'on a pratiqué 2 épreuves de vérification le succès est incontestable.

Il semble que la dose utile soit de 100 mg par jour.

- De plus on ne note pas de phénomènes d'accoutumance mais par contre il semble qu'il existe un certain effet retard puisque l'on note à chaque changement de traitement un décalage d'environ 48 heures avec les manifestations cliniques.

- Durant ces différentes épreuves l'on a fait une courbe du volume urinaire qui n'a pas été modifiée.

°°°

OBSERVATION n°13 - Monsieur L....

- Malade âgé de 20 ans réformé pour adenopathies médiastinales et hospitalisé dans le service à la suite de cette réforme.

- A son entrée état général très moyen.
- Toux incoercible due à des phénomènes de compression
- Le diagnostic de maladie de Hodgkin est posé et confirmé par le Laboratoire.

- En plus des adénopathies médiastinales, on note l'apparition puis l'augmentation d'adénopathies axillaires et inguinales.

- Un traitement par le Cobalt est ordonné et amène une nette amélioration avec régression des adénopathies et cessation de la toux.

- 15 jours après la fin du traitement nouvelle poussée évolutive générale avec :

- prurit très intense
- douleurs osseuses très intenses arrachant des cris au malade et entraînant de l'insomnie.

- On décide de traiter le malade par Eudoxan et le R 1376

- Dès le 1er jour 1 comprimé de R 1376 soit 100 mg calme les douleurs pour 12 heures.

- Apres 3 jours de traitement l'on donne 1 comprimé matin et soir et le malade ne souffre plus, il dort ses nuits complètes.

- Traité pendant 15 jours l'action se maintient pour la même dose, soit 200 mg pour 24 heures.

- On arrête alors le traitement, le malade ne souffrant plus.

- Le malade a quitté le service et nous n'avons pas eu de nouvelles pendant environ 1 mois $\frac{1}{2}$.

- Par la suite ses parents sont revenus chercher des comprimés de R 1376, les douleurs ayant repris et à nouveau pour une dose de 200 mg par jour ont été entièrement calmées.

- A plusieurs reprises le traitement a été repris et toujours avec le même résultat.

- Nous n'avons plus de nouvelles depuis environ 1 mois.

Au total : cette observation est un succès en ce qui concerne l'action antalgique du R 1376, et l'on peut noter :

- La durée d'action d'environ 12 heures pour 100 mg
- La non accoutumance : à chaque évolution : même effet pour la même dose.

o°o

OBSERVATION n°14 - Monsieur M...

Monsieur M... âgé de 43 ans entre dans le service le 2 novembre 1961 pour lombalgies.

En 1946 première manifestation de cette lombalgie droite survenue brutalement et qui cède en quelques jours sans thérapeutique.

1956: nouvel épisode déclenché par un effort. Des clichés pratiqués à cette époque n'auraient rien montré.

Disparition de la douleur en 20 jours par des massages et des infrarouges.

1959: hospitalisation en décembre à Beaujon pour un nouvel épisode douloureux - guérison en 15 jours, le traitement n'est pas connu.

- Le 1er novembre 1961 violente douleur lombaire droite à siège lombo-sacré gênant la marche et interdisant la flexion du tronc prédominant au niveau de la partie moyenne de la crête iliaque droite et irradiant peu.

- L'examen montre :

1°- une légère scoliose dorsale
2°- une hyperlordose
3°- une contracture bilatérale des masses lombaires avec douleur permanente exacerbée par la pression
4°- douleur à la pression des fausses côtes
5°- douleur à la pression de la partie moyenne de la crête iliaque droite
6°- douleur à la percussion de toute la colonne lombo-sacrée.
7°- signe de Lasègue positif bilatéral à 45° entraînant une douleur intense située au-dessus de la partie médiane de la crête iliaque droite.

Examen neurologique

Réflexes : rotuliens normaux
achiléens : gauche normal
droit très diminué

cutanés plantaires en flexion

Sensibilité superficielle et profonde normales.

Les examens complémentaires montrent :

- vitesse de sédimentation normale (6-15)
- numeration globulaire normale.

Radiographies de la colonne lombo-sacrée :

- spina bifida
- ostéophytes des vertèbres lombaires
- irrégularité des plateaux des 2 dernières lombaires

Traitement : après 8 jours de traitement par :

- Isocurine 1 suppositoire matin et soir
- Thionaïodine intra-musculaire 1 fois par jour
aucune amélioration

- On décide de remplacer l'Isocurine par le R 1376 en continuant la Thionaïodine.

- R 1376 un comprimé matin, midi et soir soit 300 mg par 24 heures

- Après 48 heures de traitement la douleur a complètement cédé

- Le traitement est poursuivi pendant 10 jours au bout desquels le malade sort complètement rétabli.

Parallèlement a été étudiée chez ce malade la fonction urinaire sous traitement.

- La courbe d'urines ne s'est pas modifiée.
- P.S.P. pratiquée avant et après traitement n'est pas modifiée
- L'urée est passée de 0,30 à 0,25

Au total; bon résultat

1°- comparativement à l'action de l'Isocurine
2°- Il faut noter la dose de 300 mg par jour nécessitée par l'intensité de la douleur.
3°- La rapidité d'action (48 heures) et sa persistance
4°- L'absence de modifications des fonctions urinaires.

°°°

OBSERVATION n°15 - Monsieur S...

Monsieur S... âgé de 50 ans entre dans le service le 16 novembre 1961 pour lombalgies chroniques.

Depuis 4 ans épisodes douloureux de la région lombaire sans irradiations, siégeant à gauche - rendant tous mouvements douloureux, durant quelques jours et disparaissant complètement pendant 1 à 2 mois sans notion d'effort déclenchant.

- En mars 1959, des radiographies de la colonne vertébrale ont montré :

- une discrète attitude scoliotique à concavité gauche
- ébauches d'ostéophytes et surtout un baillement anterieur des disques lombaires bien visible sur le profil.

A l'époque une série d'injections de thionaïodine amène une amélioration très nette avec cependant persistance de quelques douleurs au niveau de la région sacroiliaque gauche.

- Lors de l'entrée dans le service, il y a 4 semaines que les douleurs ont reapparu

intenses que les fois précédentes et surtout continues aussi bien en decubitus que dans la journée.

Siégeant dans la région sacro-iliaque, à type de lourdeurs lombaires, de crampes, sans irradiations avec paroxysme lors des changements de position :

- passage de la position assise à la position debout
- impossibilité de se retourner dans son lit
- station debout prolongée pénible
- au niveau du genou troubles paresthésiques survenant à la marche et entraînant un faux pas.

A l'entrée dans le service on constate :

- à la palpation une douleur lombaire essentiellement sacro-iliaque gauche
- un signe de Lasègue gauche à 30°
- une contracture fessière gauche
- les réflexes sont tous normaux ainsi que la sensibilité.

Traité uniquement par le R 1376

- 100 mg matin et soir pendant 48 heures on constate une nette amélioration mais les douleurs persistent.
- On double les doses, soit 200 mg matin et soir et en 48 heures toutes douleurs ont complètement cessé.

- A l'examen on ne retrouve plus de Lasègue ni de contracture, seule persiste une légère douleur à la pression de la région sacro-iliaque.

- Le malade sort du service au bout de 10 jours complètement guéri .

Parallèlement étude de la fonction urinaire

P.S.P et courbe d'urines inchangées, urée passe de 0,50 à 0,36

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Noter la dose assez élevée 400 mg par jour et la parfaite tolerance.

°°°

OBSERVATION n°16 - Monsieur H...

Blessé âgé de 60 ans présentant une plaie dorsale transversale de la main gauche avec fracture ouverte du 2e métacarpien et de la 1ère phalange de l'index (broiement).

- Intervention immédiate le soir à 19 heures :

- ablation des esquilles, on se trouve au niveau de l'index avec ½ métacarpien et une ½ phalange - ostéosynthèse de P_1 sur le méta (broche + suture) réalisant un index à 2 phalanges)
- suture du tendon extenseur du medius.

Le lendemain matin au réveil le malade souffre beaucoup, l'on donne 1 comprimé de R 1376 soit 100 mg et les douleurs sont calmées, après un temps de latence d'environ 1 heure, durant 24 heures. Le lendemain matin à nouveau 100 mg, les douleurs sont entièrement calmées.

- L'expérience n'est pas continuée, le malade ne souffrant plus.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Temps de latence d'action 1 heure
3°- Durée d'action 24 heures

°°°

OBSERVATION n°17 - Monsieur C...

Blessé âgé de 54 ans présentant un écrasement du gros orteil gauche par chute d'une pièce métallique.

Hématome sous unguéal, petite plaie de la face dorsale du pouce.

- A la radio pas de fracture
- Pas de signes d'atteinte tendineuse
- Les douleurs sont très violentes
- Traité uniquement par le R 1376
  1 comprimé 100 mg à l'entrée calme le blessé au bout d'une heure et ce, pendant 24 heures.

- Après ces 24 heures reprise légère de la douleur mais ne nécessitant pas la prise d'un nouveau comprimé.

Au total :

1°- Succès
2°- Temps de latence 1 heure
3°- Durée d'action 24 heures.

°°°

OBSERVATION n°18 - Madame R...

Blessée âgée de 65 ans atteinte de polyarthrite chronique évolutive et présentant une fracture minime et sans déplacement du 1/3 inférieur du cubitus.

- Attelle plâtrée
- Traitée par le R 1376
- 100 mg matin et soir
- Au bout de 48 heures aucune action antalgique
- De plus la malade se plaint de nausées et d'insomnies; on doit interrompre le traitement.

Au total :

I°- Echec
2°- Troubles digestifs

°°°

OBSERVATION n°19 - Monsieur M...

Monsieur M... 30 ans, interne en Médecine présente des lumbagos à répetition tous les 2 ou 3 mois.

Lors d'une de ces lombalgies, expérimente le R 1376

- pour une dose de 100 mg aucun résultat
- pour une dose de 200 mg, sédation de la douleur en une heure et définitivement; cependant il faut noter que la dose de 200 mg a été prise le soir juste avant le coucher par conséquent il faut faire intervenir la notion de repos.

- Cette expérience a été renouvelée lors d'une autre crise avec le même resultat pour une dose de 200 mg

Au total :

I°- Résultat assez satisfaisant
2°- Temps de latence 1 heure.

°°°

OBSERVATION n°20 - Monsieur G...

Monsieur G..., âgé de 33 ans vient à la consultation pour spondylarthrite ankylosante évoluant depuis 3 ans.

- Atteinte de toutes les articulations des mem-

bres tant supérieurs qu'inférieurs.

- Douleurs très violentes entraînant une réduction considerable de l'activite.

- Lorsqu'il se présente à la consultation il n'est plus calmé par l'aspirine ni le Salgydal qu'il prend ordinairement.

- On prescrit un traitement de 100 mg le premier jour.

- Sédation totale de la douleur pendant 2 heures pour une dose de 100 mg
Mais déjà le malade présente quelques douleurs d'estomac.

- Le lendemain l'on donne une dose unique de 200 mg, sedation totale des douleurs pendant 4 heures après un temps de latence de 45 à 60 minutes, mais le malade présente à nouveau des douleurs d'estomac à type de brûlures et de crampes qui s'accompagnent de sueurs froides.

Devant cette réaction on arrête immédiatement l'expérience.

Au total :

I°- Sur le plan antalgique excellent résultat. Il semble que la dose de 300 mg par jour aurait été nécessaire et suffisante mais

2° - intolérance gastrique.

°°°

OBSERVATION n°21 - Monsieur M...

Malade âgé de 68 ans entre dans le service pour amaigrissement, dyspnée, voix enrouée, paralysie faciale gauche, encombrement pulmonaire.

- A l'entrée très mauvais état général, cyanose et dyspnée au moindre effort.

- Submatité et abolition de tout murmure vésiculaire au sommet gauche.

- Douleurs précordiales en barre avec irradiations à la base du cou.

On note de plus une dysphagie assez importante.

Examens complémentaires :

- Electrocardiogramme normal
- Radiographies pulmonaires : Image opaque du sommet gauche sans attraction médiastinale mais avec attraction diaphragmatique. Champ pulmonaire droit normal.

- Pas d'images micro-ou macro-nodulaires dans les autres champs pulmonaires.

- Médiastin: légère augmentation de volume des ganglions

Au total image pulmonaire mitotique qui ne peut être confirmée par la bronchoscopie, l'état du malade ne permettant pas de pratiquer cet examen.

- Electroencéphalogramme : montre une formation expansive temporo-frontale droite avec signes de souffrance profonde sans doute en rapport avec un certain degré d'hypertension intracranienne.

Au total il s'agit bien que nous n'ayions pas de preuves bio-histologiques, d'un cancer pulmonaire avec métastase cérébrale.

- Le malade souffre énormément : douleurs en barre et en étau au niveau du thorax et du cou.

Traité par le R 1376 pendant 48 heures, avec une dose de 100 mg pour 24 heures, sédation

totale de la douleur.

Au bout de ces 48 heures, les douleurs reprennent de façon intense et l'on donne des comprimés de 100 mg à la demande.

On constate alors :

I°- la durée d'action pour une dose de 100 mg est d'environ 2 heures et ce, pendant environ 10 heures. Le malade a reçu alors 500 mg;à partir de cette dose l'action pour 100 mg passe en moyenne à 6 heures et se maintient pendant 5 nouvelles prises.

- Le malade a donc reçu en 40 heures une dose totale correspondant à 1 gramme de R 1376.

- Au delà de cette dose l'action sur les douleurs diminue et le temps d'action devient de plus en plus court.

Le malade est transféré dans un centre spécialisé.

Au total :

I°- Action remarquable par son efficacité, mais il faut noter les doses importantes de l'ordre de 4 à 500 mg par jour.

2°- La remarquable tolérance gastrique en raison des doses élevées.

°°°

OBSERVATION n°22 - Monsieur D...

Malade âgé de 54 ans entre dans le service pour pleurésie séro-fibrineuse droite.

- Il s'agit d'un homme présentant en outre une insuffisance hépatique considerable d'origine toxique ainsi qu'une legere insuffisance

coronarienne.

- Les examens de laboratoire objectivent :

  1°- l'atteinte hépatique
  2°- l'atteinte coronarienne par ECG

mais on ne peut faire la preuve ni d'une tuberculose ni d'une mitose et l'étiologie de la pleurésie reste inconnue.

Un traitement antibiotique et tonicardiaque est institué dès son entrée dans le service.

L'on fait une ponction pleurale à l'entrée le 1er décembre, une seconde le 7, une troisième le 15 et une 4e le 21 décembre.

Le 23 le malade présente brutalement une douleur violente à la base du poumon droit, coupant la respiration dans les premiers moments et qui persiste durant toute la journée gênant la respiration.

Le 24 on décide de mettre le malade au R 1376 devant la persistance de cette douleur.

- Dès la première prise d'un comprimé de 100 mg la douleur est presque calmée après un temps de latence d'environ 15 minutes.

- Le soir à nouveau 100 mg et la douleur cesse complètement et ce, pendant environ 12 heures.

- On poursuit le traitement à la dose de 100 mg matin et soir, et ce, pendant 20 jours avec un résultat excellent et constant.

- Lorsque l'on arrête le traitement il n'y a pas de réapparition de la douleur.

Au total :
1°- Bon résultat pour une dose de 200 mg/jour
2°- Temps de latence réduit 15 minutes

3°- Durée d'action 12 heures
4°- Excellente tolérance digestive.

°°°

OBSERVATION n°23 - Monsieur G...

Monsieur G... âgé de 51 ans entre dans le service le 12 décembre 1961 pour claudication intermittente.

- Il y a 3 ans survenue brutale de violentes douleurs lombaires, aucune étiologie n'a été retrouvée.

- Port d'un lombostat
- Disparition progressive des lombalgies mais douleurs résiduelles du membre inferieur gauche suivant le trajet sciatique

- Il y a 1 mois ½ douleurs nocturnes à type de crampes dans la cuisse et le mollet gauches.

- Il y a 1 mois claudication intermittente typique apparue brutalement après 20 mètres de marche.

- Cette douleur débute à la fesse gauche et suit grossièrement le trajet du sciatique avec paroxysmes au niveau de la cuisse et du mollet à type de crampes et de paresthésies.

- Douleur pratiquement constante lors de l'entrée dans le service.

L'examen neurologique montre :

- Réflexe rotulien gauche très faible
- Pas de Babinski
- Pas de signe de Lasègue
- Force musculaire très diminuée au membre inférieur gauche.
- Sensibilité profonde nettement diminuée au membre inferieur gauche,

superficielle : hypoesthésie de toute la moitié inférieure de l'hémicorps gauche

- Le neurologue consulté conclut devant la normalité des examens complémentaires et des radios à des "troubles vasculaires medullaires probables".

- En fait pas de diagnostic.

- Le 16 décembre on institue un traitement. Vitamines B_1 B_6 associées aux antibiotiques et au R 1376 100 mg matin et soir.

Dès le 1er jour soit après 24 heures de traitement, nette amélioration des douleurs, la marche est même possible durant les 3 jours suivants ; l'amélioration est constante et spectaculaire.

Le 4e jour on ajoute à ce traitement : les anti-coagulants et la Tridocemine - tout en poursuivant le R 1376.

En 8 jours le malade ne souffre plus.

- On poursuit le traitement pendant 1 mois et le malade sort du service le 16 janvier complètement guéri.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Bonne tolérance
3°- Le temps de latence n'a pas été noté
4°- La durée d'action est de 12 heures
5°- Cependant il faut tenir compte de l'association avec les anti-coagulants et les vitamines.

°°°

OBSERVATION n°24 - Monsieur D...

Monsieur D... âgé de 25 ans, étudiant en Médecine, présente brutalement un lumbago.

Traité uniquement par le R 1376
Pour une dose de 100 mg aucune action.
Pour une dose de 200 mg après un temps de latence de une heure, disparition complète de la douleur et ce, pendant 6 heures.

La dose efficace a été fixée à :

200 mg le matin
100 mg le soir

- avec cette posologie aucune douleur, tous les mouvements sont possibles.
- Traité pendant 4 jours.

Au total :

I°- Excellent resultat
2°- Temps de latence 1 heure
3°- Dose efficace 200 mg pour 12 heures.

°°°

OBSERVATION n°25 - Monsieur V...

Monsieur V... 50 ans, garçon de salle dans le service presente une lombalgie brutale entraînant une gêne considerable à la marche.

On donne une dose de 100 mg matin et soir, la douleur est complètement calmée au bout d'environ 45 minutes.

Traitement pendant 48 heures, ensuite ne souffre plus.

Au total :
I°- Excellent résultat
2°- Latence 45 minutes

3°- Durée d'action 12 heures.

°°°

OBSERVATION n°26 - Monsieur G...

Malade âgé de 65 ans, entre dans le service pour altération de l'état général.

- Gastrectomisé, les 2 radios ne montrent aucune image lésionnelle sur la bouche de gastrectomie.

- Les radios coliques ont révélé une colite avec distension du sigmoïde.

- On note en outre un prolapsus hémorroïdaire et une décalcification osseuse généralisée.

- Ce malade présente en plus une douleur à type de crampe plantaire et le long de la malléole interne au niveau d'une cicatrice de fracture à la jambe droite lorsqu'il pose le pied au sol, et également la nuit entraînant des insomnies.

- Dès son entrée dans le service, il est mis au R 1376 100 mg matin et soir.

- Après 48 heures de traitement disparition totale des douleurs diurnes et nocturnes, le malade circule normalement et dort bien.

- Le traitement est poursuivi pendant 1 mois sans aucune intolérance digestive.

- Une numeration faite à l'entrée et à la sortie n'est pas modifiée.

Au total :

- Bon résultat
- Durée d'action de 12 heures, avec un retard de 48 heures par rapport au début du traitement
- Bonne tolérance digestive.

°

° °

OBSERVATION n°27 - Madame A...

Madame A... 50 ans, infirmière dans le service, présente une fracture de la 10e côte droite à la suite d'un effort de toux. Douleur importante entraînant une grande impotence fonctionnelle, une gêne respiratoire et de l'insomnie.

Traitée par le R 1376
100 mg matin et soir le 1er jour, il n'y a aucune amélioration.

Le lendemain on double la dose soit 200 mg matin et soir.

- En 45 minutes la douleur est complètement calmée. L'action se maintient pendant environ 10 heures.

- Le soir nouvelle prise de 200 mg, le sommeil est parfaitement normal.

- Le traitement à la dose de 200 mg matin et soir est poursuivi pendant une quinzaine de jours avec un excellent résultat.

- Une contre épreuve involontaire a été faite 6 jours après le début du traitement: ayant oublié de prendre ses comprimés la blessée a souffert à nouveau.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Temps de latence 45 minutes
3°- Dose utile 200 mg matin et soir
4°- Durée d'action 12 heures
5°- Tolérance parfaite

°°°

OBSERVATION n°28 - Monsieur S...

Monsieur S... 56 ans, est hospitalisé pour fracture ouverte de la 2e phalange de l'index droit le 10 janvier au soir.

- Douleurs très importantes à l'entrée - où l'on se contente de nettoyer la plaie et de faire un pansement.

- L'on donne immédiatement une dose unique de 200 mg de R 1376

- En 30 minutes la douleur est complètement calmée.

- L'action se prolonge pendant 6 heures permettant au blessé de passer une bonne nuit.

- Le lendemain matin l'on pose une attelle et le blessé ne souffre pas par la suite. L'expérience ne peut donc être continuee.

Au total :

1°- Bon résultat
2°- Temps de latence 30 minutes
3°- Durée d'action pour 200 mg:6 heures.

°°°

OBSERVATION n°29 - Monsieur C...

Monsieur C... âgé de 49 ans est hospitalisé en chirurgie à la suite d'une chute et présente une douleur violente à la face interne de la jambe droite - au niveau d'une cicatrice pour ostéosynthèse du tibia datant de 1943.

- Les radiographies pratiquées ne montrent pas de nouvelles fractures.

- Différents antalgiques : aspirine, Salgydal,

optalidon, sont essayés sans aucun résultat. On passe alors au R 1376 à la dose de 200 mg matin et soir.

- Aucune action, le traitement est poursuivi pendant 3 jours sans résultat .

Au total : échec complet.

o
o o

OBSERVATION n°30 - Monsieur F...

Monsieur F... âgé de 39 ans est hospitalisé en chirurgie pour entorse du genou droit le 26 décembre 1961.

- A la suite d'un traumatisme du genou droit datant du 23 décembre 1961 en voulant sauter une marche, torsion du genou, puis chute avec contusion de la face externe du genou.

- Le blessé peut se relever et marcher jusque chez lui.

- Dans les heures qui suivent apparition de la douleur et d'un oedème du genou entraînant une impotence fonctionnelle progressive.

- A l'entrée : genou nettement augmenté de volume
  choc rotulien net
  extension active normale
  flexion tant active que passive douloureuse

- Douleur provoquée à la palpation du ligament latéral interne, maximum d'intensité
- Légère douleur à la palpation de la face externe
- Pas de mouvements anormaux.

- A la radio pas de lésions osseuses.

Conclusion : Entorse simple

- Le 28, ponction évacuatrice, hémarthrose. On fait une injection de soludécadron.

- Dès son entrée le 26 a été mis au R 1376 La dose de 100 mg matin et soir est insuffisante ; aussi dès le lendemain on passe à une dose double 200 mg matin et après-midi.

- En une heure l'action résolutive est complète et persiste pendant environ 12 heures.

- Le traitement par le R 1376 est poursuivi pendant les 8 jours d'hospitalisation avec un égal succès.

Le blessé sort le 4 janvier avec un plâtre.

- Le traitement par le R 1376 est stoppé à la sortie. Le blessé est revu 10 jours apres, les douleurs ont repris, sous plâtre.

- Un traitement ambulatoire ayant été décidé on n'a pu reprendre l'expérience.

Au total :

1°- Bon résultat
2°- Temps de latence 1 heure
3°- Durée d'action 12 heures
4°- Dose utile 200 mg matin et soir
5°- Excellente tolérance.

°°°

OBSERVATION n°31 - Monsieur M...

Monsieur M... 56 ans hospitalisé une lère fois en septembre 1960 pour traumatisme du genou droit avec hémarthrose consécutif à une chute, est hospitalisé à nouveau en décembre 1961 pour hydarthrose bilatérale du genou d'apparition progressive et entraînant

une impotence fonctionnelle pratiquement absolue.

- A l'entrée les deux genoux sont très distendus sans signes locaux inflammatoires.

- La mobilisation est impossible.

- Dans les antécédents on note depuis plusieurs années des douleurs fréquentes dans les 2 épaules, évoluant par crises et entraînant une gêne fonctionnelle importante.

- Les radiographies montrent des signes d'arthrose.
- Vitesse de sédimentation 47 pour la première heure
- Le test au latex est positif.

On conclut à une poussée d'hydarthrose au cours de l'évolution d'une polyarthrite rhumatismale débutante.

- Traitement par le R 1376 pendant 48 heures à la dose de 200 mg toutes les 6 heures, soit 800 mg par jour.

- Aucun résultat.
- Echec également des autres antalgiques type aspirine.
- Ce malade a été revu 3 mois après par le Dr. GALMICHE, rhumatologue, qui a donné à nouveau pendant 3 semaines un traitement par le R 1376, 200 mg matin et soir sans aucun résultat.

Au total : échec complet.

o
o o

OBSERVATION n°32 - Mademoiselle P...

Mademoiselle P... âgée de 25 ans infirmière présente des crises de sciatique droite à répétition.

La prise d'une dose unique de 100 mg après une periode de latence d'environ 1 heure déclenche paradoxalement une recrudescence de la douleur.

- Devant ce fait on ne renouvelle pas l'expérience.

- Lors de 2 autres périodes douloureuses l'expérience a été de nouveau tentée et chaque fois après un temps d'environ 1 heure, on a noté une recrudescence des douleurs.

Au total : non seulement échec, mais effet contraire.

°°°

OBSERVATION n°33 - Monsieur A...

Monsieur A... 39 ans entre dans le service de chirurgie le 16 janvier 1962 à la suite d'une chute survenue la veille.

Il présente :

une contusion à l'hypochondre gauche
une contusion de la fosse lombaire gauche
une contusion du poignet gauche.

- Les radiographies ne montrent
  - ni fracture de côte
  - ni fracture du bassin
  - ni fracture du rachis
  - on trouve une simple entorse du poignet
  - il n'y a pas de rupture de la rate.

Au total il s'agit simplement de contusions mais entraînant une impotence fonctionnelle absolue, le blessé ne peut faire aucun mouve-

ment et reste étendu immobile sur son lit.

L'on donne une dose de 200 mg de R 1376.
- L'action se manifeste après un temps de latence de une heure mais elle est totale, le blessé pouvant non seulement remuer dans son lit mais s'asseoir et même se lever.

- Cette action dure environ 12 heures et les douleurs reprennent. On déc de donc de donner 200 mg matin et soir et le succès est complet. Le malade ne souffre pratiquement plus, spontanément il persiste encore pendant 4 à 5 jours des douleurs à la palpation.

Au total : - Bon résultat
- Temps de latence une heure
- Durée d'action 12 heures pour 200 mg

o°o

OBSERVATION n°34 - Monsieur L...

Monsieur L... âgé de 53 ans a presenté en février 1959 un infarctus du myocarde.

Depuis cette époque, coronarien chronique, ce malade a 8 à 10 crises d'angor d'effort par jour avec douleurs précordiales et irradiations brachiales.

- Son activité est très réduite la moindre marche déclenchant des crises calmées par la Trinitrine dont le malade prend de 10 à 12 par jour.

- On expérimente l'action du R 1376
- Au début 1 comprimé par jour, soit 100 mg aucune action pendant 3 jours.
- Les 3 jours suivants on passe à 100 mg matin et soir sans aucun résultat.

- Devant cet échec on double les doses pendant 10 jours:200 mg matin et soir.

Il n'y a aucune amélioration.

Au total : échec complet.

o°o

OBSERVATION n°35 - Monsieur H...

Monsieur H... âgé de 54 ans entre dans le service de chirurgie pour douleur intermittente du genou gauche à la marche ou à la fatigue.

- A l'entrée pas de signes cliniques particuliers. On note seulement un point douloureux au niveau de la corne antérieure du ménisque interne et à la manoeuvre d'extension rotation externe.

- On décide d'intervenir.
On découvre une désinsertion de la corne antérieure du ménisque interne sans luxation méniscale. L'on fait une méniscectomie.
- et l'on plâtre.

- Les douleurs sont très intenses lors du réveil de l'opéré.
- L'on traite le malade par le R 1376
- 200 mg le matin vers 10 heures ; en une heure, les douleurs cèdent et ce, jusqu'a 20h; on donne une nouvelle dose de 200 mg et le malade passe une nuit excellente.

- On poursuit ce traitement à 200 mg matin et soir pendant 5 jours avec une efficacité totale.

Au total :
- Excellent résultat
- Temps de latence 1 heure
- Durée d'action pour 200 mg 10 heures.

o°o

OBSERVATION n°36 - Monsieur A...

Monsieur A... 28 ans entre dans le service de chirurgie pour varices des membres inférieurs en vue d'une intervention.

Du côté gauche : ligature au 1/3 inférieur de la jambe - stripping depuis le 1/3 supérieur de la jambe jusqu'à la crosse. - Résection de la crosse.

A droite : ligature à la jambe et au-dessus de la malléole interne - Pas de résection de la crosse.

Les douleurs post-opératoires importantes sont calmées par une dose unique de 200 mg, qui n'est pas renouvelée, l'opéré ne souffrant plus.

Au total : excellent résultat.

o°o

OBSERVATION n°37 - Monsieur D...

Monsieur D... âgé de 80 ans traité depuis plusieurs années pour adénome puis cancer de la prostate, entre dans le service pour douleurs osseuses généralisées nécessitant des prises de Palfium et de Morphine quotidiennes à doses élevées (de l'ordre de 7 à 8 Palfium par jour).

Les radiographies confirment qu'il s'agit de métastases osseuses du cancer de la prostate.

L'on décide de traiter Monsieur D... par le R 1376, en commençant par 200 mg par jour, au bout de 48 heures aucun résultat, on augmente à 300 mg par 24 heures, sans résultat.

400 mg puis 500 et enfin 600 mg par jour en trois prises de 200 mg n'amènent aucune amélioration.

Devant la souffrance du malade, on décide de ne pas poursuivre plus longtemps l'experience.

Au total : échec absolu.

o°o

OBSERVATION n°38 - Monsieur S...

Monsieur S... âgé de 39 ans victime d'un accident de travail entre dans le service pour section du nerf digital externe de l'index droit, survenue en août 1961, soit il y a 8 mois.

- Actuellement anesthésie de la pulpe.
  L'intervention a lieu le 1er mars 1962.
Le nerf est découvert, on constate la formation d'un nodule de tissus fibreux sur 15 cm.
- Résection du nodule
- La dissection du nerf en amont permet la suture bout à bout par 3 points
- Au réveil l'opéré présente de très vives douleurs au niveau de sa plaie.
- Une dose unique de 200 mg suffit à le calmer définitivement après un temps de latence de une heure environ.

Au total :
- Excellent résultat
- Temps de latence 1 heure
- Dose utile 200 mg.

o°o

OBSERVATION n° 39 - Mademoiselle R...

Mademoiselle R..., âgée de 60 ans, présente depuis de nombreuses années des douleurs rhumatismales dans les genoux.

- On conseille de tenter un traitement avec le R 1376.

- Dès la première prise d'une dose de 200 milligrammes, et dans l'heure suivante : douleurs d'estomac à type de crampes, de nausées ; l'expérience n'est pas renouvelée.

Au total :

- Intolérance digestive absolue ne permettant pas de juger des résultats antalgiques.

°
° °

OBSERVATION n° 40 - Monsieur B ...

Monsieur B..., âgé de 30 ans, entre dans le service pour syndrome dépressif l'ayant conduit à une tentative de suicide, en se jetant dans une cage d'ascenceur.

Monsieur B... est resté bloqué entre la paroi et l'ascenceur.

- Il se plaint de douleurs vertébrales, les radiographies pratiquées n'objectivent aucune lésion.

- On décide néanmoins de tenter le R 1376

- Dès la première prise de 100 milligrammes, brutalement dans le quart d'heure suivant :

  - céphalée très importante
  - brûlures d'estomac
  - tendance lipothymique

Bien sûr, nous savons que ce malade relève surtout d'un traitement psychique ; mais, il était dans d'excellentes dispositions d'esprit, vis-à-vis du R 1376, étant donné les résultats dont parlaient ses voisins de salle. Il avait insisté pour être traité par ce produit. On peut donc conclure à la véracité de son incident.

Au total :

- Echec complet
- Intolérance digestive absolue.

°
° °

OBSERVATION n° 41 - Monsieur B...

Monsieur B..., âgé de 60 ans présente une crise de sciatique gauche très douloureuse, entraînant une impotence fonctionnelle presque absolue.

- A l'examen :
  -douleur à la pression de l'emergence du sciatique gauche
  -contracture des fessiers gauches
  -douleurs à la cuisse à la face externe de la jambe et sur le pied
  -signe de Lasègue à 30°

- On débute le traitement par le R 1376 à la dose de 100 mg matin et soir

- Au bout de 3 jours peu d'amélioration sur le plan subjectif, par contre on note une amélioration sur le plan clinique.

- La pression des points douloureux ne réveille plus une douleur aussi vive.

- Le signe de Lasègue est à 60°.

Mais apparition de troubles du transit à type de diarrhées. Pour cette raison l'on n'augmente pas les doses mais l'on demande au malade de poursuivre encore le traitement pendant 3 jours.

- Au bout de 6 jours de traitement, l'amélioration est sensible, mais loin d'être spectaculaire.

- L'expérience est interrompue.

1°- en raison des troubles du transit qui persistent
2°- le malade ést obligé de reprendre ses activités et préfère reprendre ses calmants habituels, véganine, aspirine, etc...

Au total :

1°- Résultat médiocre
2°- Intolérance intestinale.

o°o

OBSERVATION n°42 - Madame L...

Madame L... âgée de 50 ans présente une sciatique droite très douloureuse obligeant la malade à garder le lit et non calmée par les antalgiques habituels (aspirine, optalidon, véganine). On entreprend un traitement par le R 1376. Pendant 3 jours 100 mg avant chacun des 3 repas.

- Aucune amélioration
- On double les doses: 200 mg avant chacun des 3 repas pendant 4 jours.
- On note une nette amélioration après un temps de latence de une heure 30 - mais les douleurs persistent cependant.
- La durée d'action est d'environ 4 heures.

Au total :
- résultat médiocre
- temps de latence une heure 30
- durée d'action 4 heures.

°°°

OBSERVATION n°43 - Monsieur C...

Monsieur C... âgé de 56 ans entre dans le service pour troubles de la statique avec douleurs des membres inférieurs.

A l'examen on constate une fonte musculaire importante au niveau des 2 jambes

- une asthénie importante
- un amaigrissement non chiffré mais signalé par le malade.

- La clinique, les antécédents et les examens complementaires confirment le diagnostic de polynévrite toxique bilatérale.

- Le seul antalgique employé est le R 1376 associé à la médication classique vitaminée.

- Pendant 4 jours 1 comprimé de 100 mg toutes les 6 heures amène une amélioration très sensible des douleurs permettant au malade de dormir et même de circuler dans le service.

- On diminue alors la dose en donnant 1 comprimé matin et soir, pendant 5 jours.

- Ensuite le malade refuse les comprimés ne souffrant plus.

Au total :
- Excellent résultat
- En raison du caractère épisodique des douleurs il n'est pas possible de donner un temps de latence
- La dose utile semble être de 200 mg par prise.

o°o

OBSERVATION n°44 - Monsieur P...

Monsieur P... 31 ans entre dans le service pour insomnie et état dépressif.

- Lors de l'interrogatoire, l'on apprend que le malade souffre en outre dans la région sacro-iliaque lors des changements de position et ce, depuis plusieurs années à la suite d'une chute sur les talons.

Les radiographies n'objectivent pas de lésions évidentes peut-être un léger tassement vertébral au niveau de L5.

On tente une épreuve au R 1376
- Un comprimé de 100 mg matin, midi et soir n'amène aucune amélioration

- On double les doses : 200 mg à chaque repas et l'on poursuit l'expérience pendant 6 jours

- Il n'y a aucune amélioration.

Au total : échec complet.

o°o

OBSERVATION n°45 - Monsieur V...

Monsieur V... 60 ans entre dans le service le 29 janvier 1962 pour hydarthrose du genou gauche. Depuis la fin du mois de novembre, gêne à la marche et à la descente des escaliers dans le genou gauche au niveau de l'interligne.

Pendant 1 mois cette douleur persiste et est seulement calmée passagèrement par l'aspirine.

Début janvier brutalement apparition d'une douleur lombaire à prédominance droite - pendant 8 jours sédation et reprise immédiate des gonalgies qui avaient cédé pendant ces 8 jours.

A l'entrée dans le service :

- On note : douleur à la pression du bord interne de l'interligne du genou gauche
- Choc rotulien

- Le docteur GALMICHE examine le malade 8 jours après son entrée dans le service. Il note :

- une douleur sur le ménisque interne du genou gauche, l'hydarthrose n'existe plus, mais il y a un signe de Mac Murray positif.

- Une artériographie ne permet pas de conclure; on pense à une rupture capsulaire.

Le traitement antalgique au R 1376 est débuté dès l'arrivée du malade.

Les 2 premiers jours l'on donne 100 mg matin

midi et soir, on constate une nette amélioration après un temps de latence d'une heure.

Mais le malade souffre en fin de nuit, on décide de donner un comprimé de 100 mg toutes les 6 heures. Pendant 6 jours l'amélioration est alors spectaculaire, la marche est à nouveau possible et seule une douleur à la palpation persiste.

Au bout de ces 6 jours on diminue les doses à 300 mg par jour pendant 3 jours, aucune douleur

On fait alors une contre épreuve au Placebo à 3 comprimes par jour. Pendant 48 heures le malade n'éprouve aucune douleur, mais au bout du 3e jour les douleurs reviennent peu à peu et le 7e jour on remet le malade au R 1376 à 300 mg par jour. Nouvelle action semblable à la première expérience, à savoir les douleurs sont complètement calmées.

Au total :

I°- Excellent resultat vérifié par une épreuve au Placebo

2°- Temps de latence une heure
3°- Dose utile 100 mg
4°- Dose totale 300 mg par jour

°°°

OBSERVATION n°46 - Monsieur L...

Monsieur L... âgé de 72 ans entre pour blocage articulaire complet des 2 genoux à la suite d'un syndrome infectieux avec température à 39° ayant duré 48 heures.

- Il s'agit vraisemblablement d'une poussée de rhumatisme articulaire infectieuse chez ce malade qui accuse d'autre part des rhumatismes

chroniques.

- A son entrée dans le service on donne 3 comprimés de R 1376 à 100 mg par jour.

- Dès le 3e jour l'amélioration est très nette: le malade remue les jambes et plie les genoux.

- Malheureusement on met alors le malade au Cortancyl ce qui bien entendu fausse les résultats.

- Durant tout le sejour on continue à donner du R 1376 à ce malade au simple titre d'antalgique.

- Au total :

1°- Très bon résultat
2°- Il semble que la dose utile soit de 1 comprimé matin, midi et soir
3°- Bonne tolérance digestive

°°°

OBSERVATION n°47 - Monsieur N...

Monsieur N... 59 ans, brûlé par de l'essence entre dans le service de chirurgie le 7 février 1962.

On note : A)hémiface gauche

1°- Phlyctènes : région rétro-auriculaire
pavillon de l'oreille
1/3 antéro-supérieur de la joue

2°- Erythème de la paupière et de l'oeil gauches

B) Main gauche :

1°- A la face dorsale : sur la presque totalité décollement épidermique laissant à nu une surface rouge non douloureuse spontanément mais conservant une certaine sensibilité tactile.

Phlyctènes des faces dorsales des 2-3-4 ème doigts

2° - Face palmaire : large phlyctène au niveau de l'éminence thenar

C) Main droite

I° - Nombreuses phlyctènes à la face dorsale le long du bord cubital
Large phlyctène sur le bord radial

2° - Face palmaire : épiderme décollé laissant apparaître une surface rouge très sensible

3° - Phlyctènes au niveau de la face antérieure du poignet.

- Le blessé souffre beaucoup et reçoit un Dolosal à l'entrée qui calme les douleurs pendant 6 heures.

- Les douleurs reprennent très violentes, on donne alors une dose de 200 mg de R 1376, sédation des douleurs en 1 heure et action jusqu'au lendemain matin. Le blessé peut dormir.

- Le lendemain matin nouvelle dose de 200 mg. Le blessé ne souffre pas de la journée;il sera même inutile de donner une nouvelle dose les douleurs ayant totalement et definitivement cessé.

Au total :

I°- Excellent résultat
2°- Temps de latence 1 heure
3°- Effet 12 heures pour 200 mg, soit le double de temps d'action d'un Dolosal.

° ° °

OBSERVATION n°48 - Monsieur D...

Monsieur D... 49 ans entre dans le service en vue d'une intervention pour maladie de Dupuytren ayant débuté il y a environ 10 ans par un noyau palmaire en regard du 3e métacarpien.

Le malade se décide à une intervention du fait de la gêne fonctionnelle importante au cours de son travail (pompier).

Intervention le 8 février 1962

Par une incision transversale basse et une autre dans le pli d'opposition du pouce dissection et résection de l'aponévrose palmaire avec ses prolongements sur la 1ère phalange du 3e doigt.

Résection de l'induration sous-cutanée de la commissure pouce-index.

- 12 heures après l'intervention le malade souffre beaucoup. On donne alors une dose de 200 mg de R 1376. En une heure les douleurs sont complètement calmées et ce, pour 24 heures.

- On établit alors un traitement de 200 mg de R 1376 tous les soirs pendant 4 jours, avec succès.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Temps de latence 1 heure
3°- Durée d'action 24 heures
4°- Dose utile 200 mg

°°°

OBSERVATION n°49 - Monsieur B...

Monsieur B... 55 ans, entre dans le service en vue d'une intervention pour maladie de Dupuytren. 5e doigt gauche en crochet à 90° au niveau des 1ère et 2e phalanges. Cette déformation est apparue progressivement après une plaie infectée par un clou.

A la paume induration en regard du 3e métacarpien, sans rétraction du doigt.

Intervention le 10 février 1962

La résection de l'induration fibreuse libère l'extension du doigt.

- Environ 12 heures après l'intervention le malade commence à souffrir.

- 200 mg de R 1376 suffisent à calmer les douleurs en une heure et ce, pour 24 heures.

- Comme dans le cas précédent on donne 200 mg par jour pendant quelques jours avec un plein succès.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Temps de latence une heure
3°- Durée d'action 24 heures

°°°

OBSERVATION n°50 - Monsieur B...

Monsieur B..., âgé de 55 ans entre dans le service pour fistule anale extra-sphinctérienne.

Opéré le 3 février 1962. Les suites opératoires sont normales, mais le malade souffre beaucoup.

- On établit un traitement antalgique avec

une dose de 200 mg de R 1376

- L'action est remarquable et suffit à calmer le malade pendant 24 heures.

- On renouvelle cette dose pendant plusieurs jours avec un égal succès.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Dose utile 200 mg pour 24 heures
3°- Le temps de latence est inconnu.

°°°

OBSERVATION n°51 - Monsieur M...

Malade âgé de 57 ans. Monsieur M... est traité depuis plusieurs années pour artérite des membres inférieurs.

De plus ce malade est un cirrhotique.

- Amputé de la jambe droite il y a un an, entre dans le service pour amputation de la jambe gauche.

- Intervention le 8 février 1962.
- Les douleurs post-opératoires sont très importantes.
- Le premier jour de l'opération l'on donne au malade 2 Dolosal dans la journée.
- Le lendemain matin les douleurs sont encore extrêmement violentes. On donne alors une dose unique de 100 mg de R 1376

En une heure les douleurs cessent complètement et définitivement. Il sera inutile de renouveler les doses d'antalgique .

Au total :
1°- Bon résultat
2°- Dose minime de 100 mg.

3°- Temps de latence de une heure.

°°°

OBSERVATION n°52 - Enfant L...

L'enfant L... 14 ans est admis dans le service le 10 février 1962 pour brûlure du dos, par flammes.

- Brûlures du 1er et du 2e degré superficielles,
- Simples phlyctènes de la moitie dorsale droite respectant le cou.
- A l'entrée souffre beaucoup
- On donne une dose de 100 mg de R 1376
  Cela suffit à calmer les douleurs pendant 24 heures.
- On établit ainsi un traitement avec 100 mg tous les soirs au coucher.
- Au bout de quelques jours une application de mercurochrome déclenche de violentes douleurs qui cette fois ne sont pas calmées par le R 1376

Au total :

1°- Semi-échec : action négative sur une douleur vive
2°- Temps d'action pour 100 mg 24 heures.

°°°

OBSERVATION n°53 - Madame L...

Madame L... âgée de 60 ans est une coronarienne chronique traitée à la consultation depuis plusieurs années.

- Le nombre de crises d'angor typique est actuellement de 6 à 8 par jour calmées par la

Trinitrine mais entraînant une reduction d'activité considérable.

- On décide de traiter Madame L... par le R 1376 pendant 8 jours avec une dose de 100mg en 2 fois soit 50 mg matin et soir.

- Revue 8 jours après, aucune amélioration.
- Nouvelle tentative de 8 jours mais à la dose beaucoup plus forte de 300 mg par jour, soit 100 mg matin, midi et soir.

- Revue 8 jours après, nette amélioration, le nombre de crises est tombé à 2 ou 3 par jour mais la mauvaise tolérance intestinale et digestive à type de crampes et de diarrhées oblige à interrompre l'expérience.

Au total :

1°- Excellent résultat sur le plan antalgique
2°- Dose utile 100 mg 3 fois par jour soit 300 mg
3°- Mauvaise tolérance digestive

°°°

OBSERVATION n°54 - Madame D...

Madame D... âgée de 50 ans souffre depuis plusieurs années de crises de rhumatismes des mains avec blocage des articulations.

- N'est calmée par aucun antalgique.
- Seul le traitement par le Cortancyl et de façon continue amène une amélioration.

- Au cours d'une poussée évolutive récente avec blocage total des articulations des doigts on tente un traitement par le R 1376 à la dose de 100 mg matin et soir.

- Au bout de 4 jours on note une nette amélio-

ration sur le plan douloureux.

- Après 10 jours de traitement la malade souffre encore légèrement et peut commencer à plier les doigts.

- Après 18 jours de traitement les douleurs ont pratiquement cessé et l'amélioration fonctionnelle est très sensible permettant à la malade de se servir de ses mains.

- La malade a demandé de poursuivre le traitement tant elle est satisfaite des résultats.

Au total :

I°- Excellent résultat, tant sur le plan clinique que comparativement aux autres antalgiques. Seul le Cortancyl semble pouvoir rivaliser ce qui pourrait impliquer une action anti-inflammatoire du R 1376

2°- Dose utile 200 mg par jour

°°°

OBSERVATION n°55 - Monsieur B...

Monsieur B... coronarien connu et traité depuis plusieurs années vient à la consultation pour douleurs intercostales très violentes majorées par les précordialgies coronariennes.

- On donne un traitement par le R 1376 à la dose de 100 mg matin et soir.

- Revu 6 jours après le début du traitement : on note : une nette amélioration, tant sur le plan rhumatologique, les douleurs ont pratiquement cessé, que sur le plan coronarien. En effet ce malade qui présentait plusieurs crises par jour a vu le nombre de ses crises diminuer de moitié.

Au total :

I°- Excellent résultat.
a) sur le plan rhumatologique
b) sur le plan coronarien.

°°°

OBSERVATION n°56 - Monsieur B...

Monsieur B... âgé de 70 ans est traité depuis plusieurs années pour artérite diabetique des membres inférieurs à prédominance droite.

Amputé en 1961 du gros orteil droit pour gangrène. Après une période transitoire d'amélioration, souffre à nouveau beaucoup tant du pied que de la jambe droite.

- La marche même avec une canne est pratiquement impossible.

On décide de tenter une épreuve au R 1376

- Pendant 3 jours 100 mg matin et soir, aucune amélioration.

- On double la dose 200 mg matin et soir.
- Après un traitement de 10 jours il n'y a aucune amélioration.

- Devant cet échec on décide d'interrompre l'expérience.

Au total : échec

°°°

OBSERVATION n°57 - Monsieur G...

Monsieur G... 35 ans est vu en consultation le 22 février 1962 pour précordialgies d'effort

évoluant depuis 3 ou 4 ans.

- Depuis une dizaine de jours douleurs spontanées durables (de 5 à 6 heures) dont la topographie est thoracique diffuse plusieurs fois en 24 heures.

- L'électrocardiogramme avec épreuve d'effort objective une insuffisance coronarienne.

- Epreuve au R 1376 : 1/2 comprimé soit 50 mg matin et soir.

Dès le 6e jour du traitement, amélioration très sensible, les crises longues (5 à 6 heures) ont cessé, et seules quelques douleurs passagères 4 à 5 fois par jour sont notées.

Après 10 jours de traitement, devant l'amélioration, on passe à la dose de 100 mg matin et soir.

Revu 15 jours après, le malade va bien pratiquement, n'a plus de crises, peut reprendre ses activités.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Dose utile 200 mg pour 24 heures

°°°

OBSERVATION n°58 - Madame M...

Madame M... 66 ans, présente des crises d'angor d'effort depuis 5 ans dont le rythme s'est accentué depuis environ 1 mois, de 4 à 5 crises par jour.

Douleurs précordiale et brachiale ascendantes

- Une marche de 500 mètres déclenche une crise obligeant la malade à stopper, de même le froid.

mais on note également quelques crises sans effort.

L'électrocardiogramme objective une insuffisance coronarienne.

Traitée uniquement par le R 1376 à la dose de 1 comprimé matin et soir pendant 8 jours soit 200 mg et les 8 jours suivants 1/2 comprimé matin et soir, soit 100 mg.

- Revue au bout de 15 jours, les crises ont complètement cessé et la malade peut sortir, marcher, monter ses étages (5e) sans crises.

- On décide de poursuivre pendant 15 jours à cette même dose de 100 mg par jour.

- Revue 15 jours après
On note, réapparition de quelques crises à l'effort et à la marche mais tres espacées : 1 par jour et même 2 à 3 jours sans crises.

- Devant ce résultat on décide de passer à la dose de 150 mg par jour soit 1/2 comprimé matin, midi et soir. On ne connaît pas encore le résultat de cette épreuve.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Dose utile de 100 à 200 mg par jour

°°°

OBSERVATION n°59 - Monsieur B...

Monsieur B... 76 ans a fait un infarctus du myocarde en avril 1961. Etait traité depuis 20 ans pour angor d'effort.

- Depuis son infarctus, crises sub-intrantes empêchant pratiquement toute activité.

- Traité pendant 8 jours par le R 1376 à la dose de 100 mg par jour en 2 fois soit 50 mg matin et soir.

- Revu au bout de 8 jours
- Amélioration spectaculaire:le nombre de crises est tombé à 2 ou 3 par jour permettant au malade de reprendre une légère activité.

- On a décidé de poursuivre le traitement avec des doses de 100 mg matin et soir.

Au total :

I°- Excellent résultat
2°- Dose minima 100 mg par jour.

°°°

OBSERVATION n°60 - Madame A...

Madame A..., âgée de 83 ans est porteuse d'un rétrécissement aortique.

Depuis 10 ans,elle présente des crises d'angor d'effort.

- Actuellement et depuis plusieurs années de 10 à 15 crises par jour qui ne sont pas calmées par la Trinitrine,

- On tente un traitement par le R 1376 à la dose de 100 mg matin et soir, pendant 6 jours.

- La malade donne alors de ses nouvelles : elle ne présente plus qu'une à deux crises au maximum par jour, peut effectuer quelques travaux et même se promener.

Au total :
I°- Excellent résultat
2°- Comparativement à la Trinitrine, action

nettement supérieure.
3°- Dose utile 200 mg par jour

°°°

OBSERVATION n°61 - Madame M...

Madame M... 35 ans, présente une gelure du pied gauche avec ischémie tandis qu'elle est aux sports d'hiver.

- Cette ischémie disparaît spontanément en quelques heures.

- Trois jours après, apparition brutale d'une douleur très violente dans le territoire du sciatique poplité externe, à type d'élancements de brûlures.

- Il s'agit en fait d'une névrite, séquelle de l'accident précédent.

- Traitée par R 1376
100 mg matin et soir

- Après un temps de latence de 3 heures, la douleur est complètement calmée et ce, pour environ 10 heures.

- Traitement pendant 6 jours, la douleur a ensuite complètement disparu.

Au total :

1°- Excellent résultat
2°- Temps de latence 3 heures
3°- Durée d'action 10 heures
4°- Dose utile 200 mg/jour

°°°

OBSERVATION n°62 - Madame L...

Madame L... 78 ans présente une sclérite très douloureuse bilatérale. Traitée pendant 3 jours avec 100 mg matin et soir et les 3 jours suivants avec 200 mg matin et soir de R 1376. En 6 jours ne souffre plus.

Au total :
1°- Excellent résultat
2°- Dose utile 400 mg/jour

°°°

OBSERVATION n°63 - Monsieur T...

Monsieur T... 30 ans, a été opéré il y a 11 mois d'un kyste hydatique du poumon gauche.

Lobectomie supérieure gauche.

- Réintervention après 5 mois pour obstruction bronchique

- Présente actuellement des douleurs intercostales, séquelles d'opération.

- Traité par le R 1376 à la dose de 1 comprimé de 100 mg matin, midi et soir.

- Les douleurs cèdent rapidement au bout de 3 jours alors qu'un traitement par aspirine avait été pratiquement sans effet (2 heures d'action pour un comprimé d'aspirine).

- On poursuit le traitement.
- 8 jours après le malade ne souffre presque plus.
- Revu une troisième fois après un nouvel intervalle de 8 jours le malade n'a que quelques douleurs épisodiques. Il a cessé de lui-même de prendre regulièrement ses comprimés et n'en utilise que lorsqu'il éprouve une douleur, chaque fois avec succès.

Au total :

I°- Excellent résultat
2°- Action supérieure à celle de l'aspirine
3°- Dose utile au début 300 mg
4°- Action renouvelée.

°°°

OBSERVATION n°64 - Monsieur S...

Monsieur S... âgé de 53 ans habite à Paris. Se rend tous les jours à Fontainebleau où il est interprète.

- Présente une coronarite chronique athéromateuse depuis 7 ans.

- A l'électrocardiogramme aplatissement de T en V_1 V_2 V_6

- Actuellement plusieurs crises journalières l'obligeant à prendre de la Trinitrine durant le trajet aller et retour pour Fontainebleau.

- Traité par le R 1376
- Au début 100 mg matin et soir

- Dès les premiers jours le malade accuse des céphalées.

- On diminue la dose de moitié 100 mg le matin
- On note une disparition presque complète des crises. Le soir en rentrant chez lui encore quelques petites douleurs mais qui ne nécessitent pas la prise de Trinitrine. Traité pendant 10 jours.

Au total :
I°- Excellent résultat
2°- Dose utile 100 mg par jour
3°- Noter une légère intolérance se manifestant par des céphalées.

-:-

DISCUSSION DES RESULTATS

-:-

De l'étude globale des 64 cas presentes, il appert dans une première approximation que dans 40 observations (soit 62 p.cent des cas) nous avons obtenu de très bons résultats. Six observations ont donné de bons résultats, ce qui correspond à 9,06 p.cent et six autres (également 9,06 p.cent) des résultats moyens, c'est-à-dire soit passagers, soit égaux à ceux des autres antalgiques.

Par contre, dans 12 observations (18,75 p.cent) l'expérimentation s'est soldée par un echec.

Nous avons fait entrer dans ces cas quelques intolérances immediates n'ayant pas permis de poursuivre les essais.

Nous pouvons donc considérer que nous nous trouvons devant 75 à 80 p.cent de réussites et 20 p.cent d'échecs, ce qui représente un résultat assez satisfaisant.

Nous allons à présent reprendre ces résultats globaux sous différents angles en considerant :

1°- La posologie
2°- L'activité
3°- Le temps de latence
4°- La tolérance
5°- La durée d'action
6°- Les indications

I - Etude de la posologie

Nous avons expérimenté le R 1376 avec des comprimés de 100 mg sécables. Dès les premiers essais, il nous a semblé qu'une dose inferieure à 100 mg/jour ne donnait que peu de résultats. Il nous faut cependant signaler un cas où elle fut suffisante.

Sur les 52 cas où nous avons obtenu un résultat positif nous notons les doses actives suivantes :

9 cas à 100 mg/jour
25 cas à 200 mg/jour
7 cas à 300 mg/jour
10 cas à 400 mg/jour
1 cas à 500 mg/jour

La courbe résultant de ces essais fait apparaître deux clochers: l'un pour 200 mg/jour, l'autre beaucoup moins important pour 400 mg/jour.

De cette étude nous pouvons donc conclure que la dose journalière active se situe aux environs de 200 mg/jour.

(Voir courbe p.suivante)

II - Etude de l'activité

Iº- Le R 1376 comparé aux autres antalgiques :

Cette comparaison n'a pu être faite que sur 18 cas. Parmi ceux-ci certains ont été l'objet de comparaison en service hospitalier, d'autres ne sont que le résultat des indications du malade qui avait l'habitude de tel autre produit.

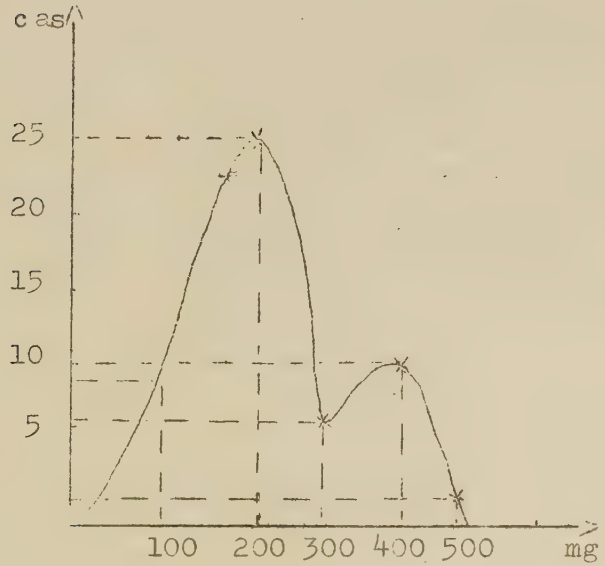
Nous sommes conscients de ce que les compa-

raisons peuvent avoir de subjectif, cependant parmi celles qu'il nous a été donné de constater nous pouvons citer des cas où les antalgiques utilisés ont été le Pentopon, la Morphine et le Palfium, ce qui est une heureuse référence.

Parmi ces 18 cas le R 1376 s'est montré

- dans 9 cas supérieur aux autres antalgiques (50 p.cent)
- dans 6 cas égal aux autres antalgiques (33,5 p.cent)
- dans 3 cas inférieur aux autres antalgiques (16,5 p.cent)

De ces chiffres et compte tenu du petit nombre de comparaisons il nous semble pouvoir conclure à une action nettement plus importante de ce corps surtout étant donné sa faible posologie (200 mg/jour).



2° - Action du R 1376 en valeur absolue

Sur les 64 cas étudiés, nous avons pu constater :

- que 42 malades présentaient d'excellents résultats ;
(nous avons fait entrer dans ce chiffre 2 sujets ayant présenté une intolérance, mais qui sur le plan antalgique sont des succès) soit 65,5 pour cent des cas.

- que dans 10 cas, soit 15,5 pour cent les résultats étaient moyens.
Nous avons réuni sous le terme "moyen" l'ensemble des observations où la durée d'action était très limitée, et où l'amélioration n'était que faible et incomplète.

Mais, nous avons cependant tenu à ce que celle-ci soit certaine c'est-à-dire, tenant compte de l'impossibilité de tester cette amélioration, les cas où le malade la signalait lui-même, nous gardant de l'inciter à la rechercher.

- que dans 10 cas, l'action était complètement nulle, c'est-à-dire sans que l'on puisse objectiver aucun résultat, soit 15,5 pour cent des cas.

- que dans 2 cas, on avait un mauvais résultat: l'une des malades accusait une recrudescence de la douleur une heure après la prise de R 1376, l'autre se plaignait d'insomnie, soit 3,5 pour cent des cas.

Au total, nous avons obtenu environ 20 pour cent d'échecs ce qui peut être considéré comme un chiffre relativement minime.

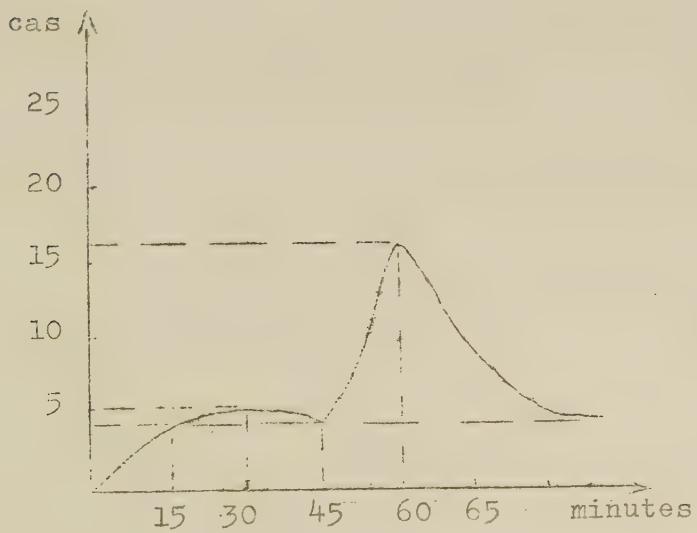
Nous pouvons d'ailleurs remarquer que ce chiffre est sensiblement le même que celui obtenu en comparant le R 1376 aux autres antalgiques, ce qui confirme la valeur du produit employé.

III - Etude du temps de latence

Nous avons étudié le temps de latence d'action sur 30 cas. Les résultats ont été les suivants :

Dans	3 observations	15 minutes	(10 p. cent)
"	5 "	30 "	(17 p. cent)
"	3 "	45 "	(10 p. cent)
"	16 "	1 heure	(53 p. cent)
"	3 "	supérieure à une heure	(10 p. cent)

La courbe exprimant ces résultats permet de constater que dans la majorité des cas le temps de latence moyen a été de une heure. Nous remarquons à ce sujet que ce temps de latence est indépendant de la dose initiale.



IV - Etude de la tolérance

1 - Tolérance immédiate

Sur les 64 observations les résultats obtenus sont les suivants :

- 57 observations où la tolerance a été excellente soit 90 p.cent des cas ;
- 7 observations où nous avons noté une intolerance digestive immédiate se traduisant par des brûlures d'estomac, des diarrhées et dans deux de ces observations se sont ajoutées des sensations lipothymiques et vertigineuses.

2 - Tolérance tardive

Sur 40 cas étudiés nous avons constaté que

- dans 38 observations la tolérance a été excellente, soit 95 p.cent des cas
- dans 2 observations une intolerance digestive s'est manifestée au bout de 4 à 5 jours de traitement.

Nous soulignerons une observation (n°1) où la prise de R 1376 s'est accompagnée de somnolence et ceci à chaque nouvelle dose.

- Au total nous pouvons conclure à la bonne tolérance de ce corps.

V - Etude de la durée d'action

Nous avons étudié la durée d'action pour des doses successives de 100 et 200 mg.

- Dans 31 cas où la dose unitaire est de 100 mg, nous constatons que la durée d'action moyenne se situe entre 6 et 12 heures.

En fait il nous a semblé que la durée moyenne se situait aux environs de 8 heures.

- Dans 10 cas où la dose unitaire est de 200 mg nous obtenons sensiblement le même résultat.

- Il faut noter à ce propos que, de même que dans l'étude du temps de latence, il ne semble pas que la dose unitaire soit un facteur déterminant. Il nous a semblé que nous étions en présence d'un seuil d'action propre à chaque malade et que lorsque ce seuil etait atteint l'action analgésique était la même, quelle que fut la dose nécessaire à la déclencher.

Nous conclurons, en ce qui concerne la durée d'action et en tenant toujours compte de la subjectivité des résultats, à une action moyenne de 6 à 8 heures en signalant toutefois que dans certaines observations nous avons constaté des durées d'action de 12, 24 et 48 heures.

VI - Etude suivant les indications

Notre étude sur l'action analgésique du R 1376 étant une des premières réalisées sur ce sujet, nous n'avons pas voulu limiter nos recherches à un type de douleur donnée, laissant ce soin à une étude plus complète, mais au contraire à obtenir une vue plus générale permettant si possible d'orienter les recherches futures, d'où la diversite voulue dans les différentes observations.

Parmi ces observations nous relevons :

- 6 cas de fractures dont 5 présentent d'excellents résultats ;
- 22 cas de douleurs de rhumatologie et de névralgies articulaires :
  11 donnent d'excellents résultats (50 p.cent)
  7 sont considérés comme moyens
  6 sont des échecs.

- 3 cas de céphalées et migraines, dans les 3 cas les résultats sont relativement médiocres ;
- 9 cas de coronarites ou de douleurs de la sphère cardiaque dont 8 ont donne d'excellents résultats ;
- 7 cas de douleurs post-opératoires toutes parfaitement calmées ;
- 4 cas de traumatismes et contusions diverses sans fractures ;
  - 3 avec d'excellents résultats ,
  - 1 où l'action du R 1376 a été nulle,
- 2 cas de brûlures dont 1 a ete un succès, l'autre une réussite limitée ;
- 1 cas de névralgie dentaire parfaitement calmée ;
- 1 cas de polynévrite éthylique avec un très bon résultat ;
- 1 cas de claudication intermittente d'étiologie imprécise dans laquelle le résultat du traitement a été excellent ;
- 1 cas d'artérite se soldant par un échec ;
- 1 cas de sclérite parfaitement calmée ;
- 1 cas de douleur pleurale, suite de ponction dans une pleuresie, excellent resultat ;
- 1 cas de névrite après gelure, excellent résultat.

De ces différentes étiologies quel enseignement pouvons-nous tirer :

A - Dans les douleurs osseuses et plus généralement en traumatologie, les résultats sont remarquables et d'autant plus que les douleurs sont plus violentes.

B - En rhumatologie les résultats sont relativement inconstants, 50 p.cent seulement d'ob-

servations favorables peuvent être mises à l'actif du R 1376

C - Dans les coronarites les résultats nous ont paru excellents et ceci d'autant plus qu'elles sont plus anciennes et que le nombre de crises journalières est plus élevé.

Cependant, en ce qui concerne les coronarites nous n'oublions pas que bien souvent les phénomènes neuro-vasculaires et neurotoniques jouent un grand rôle et qu'une grande prudence est de rigueur dans l'appréciation des résultats.

D - Sur les céphalées les résultats sont dans l'ensemble médiocres.

E - Pour le reste des observations une conclusion particulière est difficile à tirer étant donné le trop petit nombre de cas de chaque espèce.

Au plus pouvons-nous dire que dans l'ensemble les résultats nous ont paru satisfaisants.

Nous voulons cependant attirer l'attention sur 3 cas qui nous ont paru particulièrement intéressants.

- Une maladie de Hodgkin (obs. n°13) où les résultats ont été extraordinaires, constants et répétés.

- L'action remarquable sur un grand brûlé (observation n°47)

- L'action remarquable sur une névralgie dentaire (obs. n°8).

Malheureusement, étant donné que nous n'avons qu'un cas de chacune de ces maladies, il nous

est difficile de conclure, mais il nous semble, vu les résultats, qu'il y aurait là matière à une nouvelle expérimentation plus approfondie surtout devant l'importance d'une thérapeutique active dans des domaines où, bien souvent, elle est tenue en échec.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

De notre étude portant sur 64 cas il résulte que le R 1376 nous a semblé présenter une action antalgique remarquable puisque dans 80 p.cent des cas nous avons obtenu un résultat positif et que ce résultat fut dans 50 p.cent des cas superieur aux antalgiques habituels type aspirine, optalidon, voire dans certains cas au palfium, au pentopon et à la morphine.

Il est évident que notre expérience a été limitée et qu'en raison de l'absence de tests objectifs ou d'une étude poussée avec du Placebo (puisque nous n'avons pu entreprendre ce travail que sur deux malades) il est difficile de se faire une opinion définitive sur ce corps.

Ses indications sont diverses mais nous semblent intéressantes dans les douleurs osseuses traumatiques et dans les coronarites, compte tenu des réserves exprimées à ce sujet.

Le R 1376 est d'un emploi facile puisque la dose journalière moyenne est de 200 mg (soit un comprimé matin et soir). Il agit rapidement, en général dans l'heure suivant la prise du comprimé et sa durée d'action est de l'ordre de 6 à 8 heures.

La durée du traitement dépend des indica-

tions et varie de la dose unique à l'administration prolongée pendant plusieurs mois.

Il est remarquablement toléré dans l'ensemble mais on a cependant noté 5 p.cent des cas où le traitement a dû être interrompu pour intolérance digestive s'accompagnant parfois de sueurs froides et de lipothymies.

Il semble donc que l'on soit en presence d'un produit nouveau appelé peut-être à prendre une place non négligeable dans l'arsenal de la thérapeutique antalgique.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : BARIETY

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.